 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.12.24 J South Med Univ, 2016, 36(12): 1727-1731

基础研究

# LY294002抑制PI3K/Akt信号通路阻断地塞米松降尿蛋白的作用

周志刚，吴汪丽，刘甜甜，彭 云，劳文芹，梁 敏，朱美华
广州医科大学附属第二医院儿科，广东 广州 510260

**摘要：目的** 通过活体阿霉素(ADR)大鼠肾病模型探讨受地塞米松及LY294002影响的PI3K/Akt信号通路以及下游分子Bad的表达、尿蛋白变化相关性及其意义。**方法** 应用随机数表法将SD大鼠分为正常对照组(NC组)，阿霉素肾病组(ADR组)，阿霉素+地塞米松治疗组(DEX组)，阿霉素+地塞米松+LY294002干预组(LY294002组)。分别于第7、14、28天进行24 h尿蛋白定量检测；Western Blot检测肾皮质p-Akt、Akt和Bad蛋白表达水平，Q-PCR检测肾皮质Bad mRNA表达水平。**结果** ADR组蛋白尿持续增加，p-AKT/AKT比值下降和Bad蛋白表达上调、Bad-mRNA表达增加，较正常NC组有统计学差异($P$<0.05)；DEX组尿蛋白明显减少，p-AKT/AKT比值升高和Bad蛋白表达下调、Bad mRNA表达减少，与NC组无统计学差异($P$>0.05)；LY294002组的尿蛋白无减少，p-AKT/AkT比值下降和Bad蛋白表达上调、Bad mRNA表达增加，与DEX组有显著性统计学差异($P$<0.05)。**结论** 地塞米松通过激活PI3K/Akt信号通路，下调其下游分子Bad的表达，减少阿霉素肾病大鼠尿蛋白；LY294002干预后可抑制该信号通路，阻断地塞米松减少尿蛋白的作用。这些结果表明PI3K/Akt信号通路是激素减少尿蛋白的信号传导机制之一。

**关键词：**LY294002；PI3K/Akt信号通路；阿霉素肾病大鼠；蛋白尿；地塞米松

## LY294002 blocks the effect of dexamethasone in reducing urine protein in rats by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway

*ZHOU Zhigang, WU Wangli, LIU Tiantian, PENG Yun, LAO Wenqin, LIANG Min, ZHU Meihua*
*Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China*

**Abstract: Objective** To investigate the involvement of PI3K/Akt signaling pathway in the changes of urine protein in adriamycin-induced nephropathic rats treated with dexamethasone and LY294002 (a PI3K inhibitor). **Methods** SD rats were randomized into normal control group, ariamycin-induced nephropathy group (ADR group), ariamycin + dexamethasone group (DEX group), and ADR+DEX+LY294002 group (LY294002 group). On days 7, 14 and 28 after the treatments, 24-h urine was collected from the rats to analyze the total urine proteins. The renal tissues were obtained on day 28 to examine the expressions of p-AKT, AKT and Bad proteins in the cortical tissues using Western blotting; the expression of Bad mRNA in the cortical tissues was measured by QPCR. **Results** Urine protein increased progressively in ADR group accompanied by significantly reduced p-AKT/AKT ratio and increased Bad mRNA expression in comparison with those in the normal control group ($P$<0.05). Urine protein was obviously reduced in DEX group with comparable p-AKT/AKT ratio and Bad mRNA expression level with those in the control group ($P$>0.05). Urine protein showed no significant reduction in LY294002 group, but the p-AKT/AKT ratio was significantly reduced and Bad mRNA expression was increased compared with those in DEX group ($P$<0.05). **Conclusion** Dexamethasone increases the expression of Bad mRNA and reduces urine protein in adriamycin-induced nephropathic rats by activating PI3K/Akt signaling pathway. LY294002 can inhibit PI3K/Akt signaling pathway to block the effect of dexamethasone, suggesting that PI3K/Akt signaling pathway is one of the signaling pathways that mediate the effect of dexamethasone on proteinuria .

**Key words:** LY294002; PI3K/Akt signaling pathway; adriamycin-induced nephropathy; proteinuria; dexamethasone

蛋白尿是肾脏疾病主要的临床表现之一，也是肾脏病持续性进展的重要指标。糖皮质激素作为临床常用抗蛋白尿药物的机制尚不明确，以往认为是通过抗炎和免疫调节发挥抗蛋白尿作用，现研究表明，肾脏足细胞存在糖皮质激素的功能受体[1]而起到保护作用。近几年从分子水平的研究，发现多种信号传导通路对足细胞的生长、表型转化、凋亡、自噬[2]等起着重要的调控作用。PI3K/Akt信号通路是介导细胞存活的一条经典信号通路，广泛存在于真核细胞内，在人类的生理功能中起关键作用，涉及细胞生长、存活的众多过程[3-5]。研究表明PI3K/Akt信号通路在成纤维细胞、听毛细胞及肾

**收稿日期：**2016-06-22
**基金项目：**广东省医学科研基金(A2014307)
**作者简介：**周志刚，本科，副主任医师，电话020-34152370，E-mail: liangbing1507@163.com
**通信作者：**朱美华，主任医师，教授，E-mail: zmh1962cn@163.com

小管上皮细胞[6]等损伤中发挥重要保护作用。Xavier等[7]发现肾脏的足细胞分子CD2AP参与Tbeta RI与PI3K调节亚基p85之间的相互作用，激活PI3K/Akt的信号通路抗Tbeta诱导的足细胞凋亡。Wada等[8]研究发现地塞米松（DEX）是通过下调P53，上调Bcl-xL和抑制AIF的转移而抑制足细胞的凋亡。我们前期的研究[9]也表明PI3K/Akt信号通路在抗足细胞凋亡中起着重要的作用，且发现DEX能抑制嘌呤霉素（PAN）致足细胞损伤的作用。以往的研究在体外阐明DEX通过PI3K/Akt信号通路与细胞的关系；但在活体动物体内，DEX是否通过PI3K/Akt信号传导通路降低蛋白尿的相关性尚未见报道。本实验通过活体阿霉素（ADR）大鼠肾病模型探讨受DEX及LY294002（PI3K抑制剂）影响下，PI3K/Akt信号通路的蛋白激酶（Akt）磷酸化的状况、下游分子凋亡蛋白Bad、Bad-mRNA的表达与尿蛋白变化的相关性及其意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料与分组

SPF级动物，雄性SD大鼠（购于中山大学实验动物中心）6~8周龄，24只；应用随机数表法分为正常对照组（NC组）；阿霉素肾病组（ADR组）；阿霉素+地塞米松治疗组（DEX组）；阿霉素+地塞米松+LY294002干预组（LY294002组）。动物饲养于中山大学实验动物中心［设施合格证：SYXK（粤）2011-0112］。

### 1.2 投药程序

适应饲养1周后，ADR组，DEX组，LY294002组接受尾静脉注射5 mg/kg ADR（D107159-25mg阿拉丁，中国）；NC组注射等量生理盐水。地塞米松干预：ADR注射后第7天和第14天，按剂量1 mg/kg对DEX组及LY294002组行地塞米松（D4902，sigma，美国）溶液腹腔注射；NC组、ADR组接受等量0.1% DMSO溶剂（D4540，sigma，美国）腹腔注射。LY294002干预：ADR注射后第7天和第14天，LY294002组接受尾静脉注射LY294002（L9908，sigma，美国）0.3 mg/kg; NC组、ADR组与DEX组接受等量0.1% DMSO溶剂尾静脉注射。ADR注射后第7、14、28天采集动物24 h尿液。ADR注射后第28天处死动物摘取肾脏。

### 1.3 实验方法

1.3.1 24 h尿蛋白检测　ADR注射后第7、14、28天，代谢笼收集24 h尿液（BFSS19981大鼠代谢笼 南京便诊生物科技有限公司）。采用Bradford方法检测24 h尿蛋白（Bradford蛋白定量试剂盒购于广州永诺生物科技有限公司）：按照试剂盒说明书操作，采用DR-200BS多功能酶标仪（无锡华卫德郎仪器有限公司）检测样本595 nm吸光度，计算尿蛋白含量。

1.3.2 取材及标本制作　每组各用2 mL EP管称取约100 mg的肾皮质部分组织物，用4 ℃预冷的PBS洗去血迹，加入700 μL的4 ℃预冷的PBS；剪碎组织物，电动离心，吸弃PBS，重复3次；加入300 μL RIPA，匀浆5~8 min，12 000 r/min，4 ℃离心30 min；离心结束后取中间层液体（蛋白液）至新的已标记好的2 mL EP管，记录样品量，−80 ℃冰箱保存备用。

1.3.3 Western blot检测肾皮质p-Akt、AKT、Bad蛋白表达水平　每个样本每孔加入50 μg蛋白液行聚丙烯酰胺凝胶电泳（积层胶电泳：95 V，40 min；分离胶电泳：200 V，120 min），湿转至硝酸纤维膜上（250 mA，1 h），以5%脱脂奶粉封闭，加稀释一抗（p-AKT，AKT，Bad，GAPDH均购自Cell Signaling Technology）4 ℃孵育过夜，TBST洗涤7 min×2，然后加稀释二抗（购自Jackson）室温下摇床孵育60 min，经TBST洗涤7 min×3后加入ECL发光液（购自广州永诺生物科技有限公司），避光反应5 min，化学成像系统上曝光显影，用Image J分析目标条带的光密度值，采用GAPDH作为内参，用Image Tool软件进行定量分析。

1.3.4 QPCR检测肾皮质Bad-mRNA表达水平　用Invitrogen公司的Trizol试剂盒，按试剂盒提供程序提取肾皮质总RNA。20 μL逆转录反应体系含有5 μg总RNA，0.1 μg的随机引物，200 U的M-MLV（Invitrogen），用黑马9600型PCR仪37 ℃，60 min；95 ℃，3 min反应条件循环1次得到cDNA。50 μL的QPCR反应体系含有5 μL逆转录产物，10 μL 5×SYBR Green 1 buffer，l μL 10 mmol/L dNTPs（Promega），25 μmol/L的上、下游引物各l μL（广州锐博生物 设计的引物），5UTaqDNA聚合酶（Promega）。用Bio-RAD MJ mini型荧光PCR仪（Bio-RAD）进行实时荧光定量PCR反应。

### 1.4 统计学方法

用SPSS17统计软件，对各组间的数值进行方差分析，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 24 h蛋白尿

第7、14天ADR组、DEX组、LY294002组蛋白尿不同程度增加，ADR组、LY294002组与NC组比对$P<0.05$，差异有统计学意义，而DEX组与NC组比对$P>0.05$，差异无统计学意义；第28天ADR组、DEX组、LY294002组蛋白尿与NC组相互比对均为$P<0.05$差异有统计学意义；LY294002组与DEX组比对$P<0.05$，差异有统计学意义（表1）。

### 2.2 Western blot结果

ADR组的p-AKT/AkT下降，Bad蛋白表达升高，与NC组比对$P<0.05$，有统计学差异；DEX组的p-AKT/

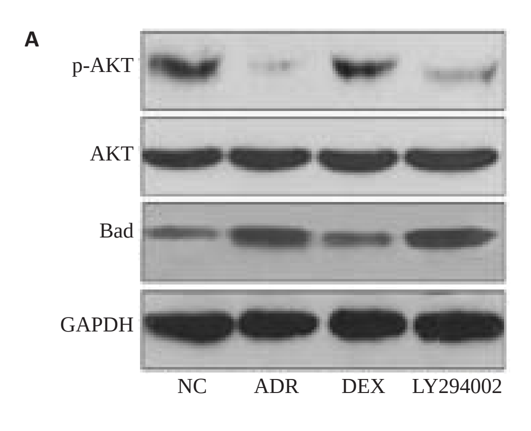
表1 各组各时间点24 h尿蛋白总量

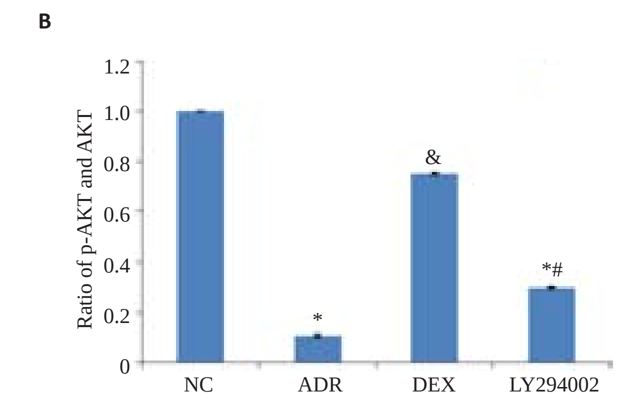
Tab.1 Total urine protein in 24-h urine collected at different time points in the groups (mg/24 h, *Mean*±*SD*, *n*=6)

| Group | 7th day | 14th day | 28th day |
|---|---|---|---|
| NC group | 8.12±0.92 | 9.48±0.93 | 10.85±0.57 |
| ADR group | 14.58±0.69a | 38.41±1.75a | 71.52±3.79ade |
| DEX group | 10.34±0.81c | 16.35±2.17c | 28.44±2.48d |
| LY294002 group | 14.22±1.94b | 39.45±4.23b | 68.73±3.94bde |

a*P*<0.05 *vs* NC group; b*P*<0.05 *vs* NC group; c*P*>0.05 *vs* NC group; d*P*<0.05 *vs* NC group, e*P*<0.05 *vs* DEX group.

AkT升高，Bad蛋白表达下降，与NC组比对*P*>0.05，无统计学差异；LY294002组的p-AKT/AkT下降，Bad蛋白的表达亦升高，与NC组比对*P*<0.05，有统计学差异。另外，LY294002组与DEX组的p-AKT/AkT、Bad蛋白表达相互比对*P*<0.05有统计学差异(图1)。



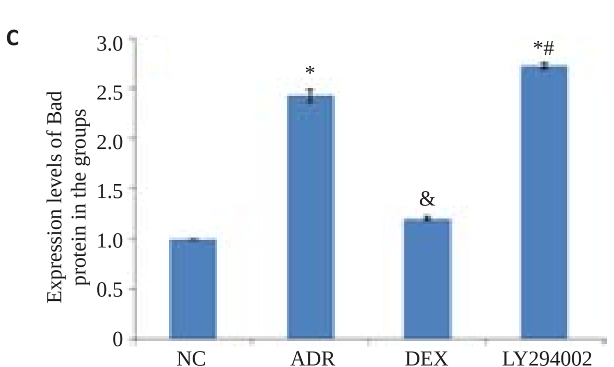




图1 各组大鼠肾组织p-AKT、AKT和Bad蛋白的表达变化

Fig.1 Expression of p-AKT, AKT and Bad proteins detected by Western blotting (*A*) and quantitative analysis of p-AKT/AKT ratio (*B*) and Bad protein expression (*C*) in rat kidney tissues in different groups. **P*<0.05 *vs* NC group; &*P*>0.05 NC group; #*P*>0.05 *vs* DEX group.

2.3 QPCR检测Bad-mRNA表达水平

ADR组的Bad-mRNA表达升高，与NC组比对*P*<0.05，有统计学差异；DEX组的Bad-mRNA表达下降，与NC组比对*P*>0.05，无统计学差异；LY294002组的Bad-mRNA表达亦升高，与NC组比对*P*<0.05，有统计学差异；LY294002组与DEX组的Bad-mRNA表达差异*P*<0.05，有统计学差异(图2)。

## 3 讨论

研究发现PI3K/Akt信号通路通过磷酸化多种底物，促进细胞生长、增殖，抑制细胞凋亡[10]，Akt作为PI3K的重要下游靶激酶，磷酸化Akt(p-AKT)是必要的条件[11]。Woroniecki等[12]发现正常足细胞受信号分子刺激后，PI3K很快被磷酸化而起到保护细胞作用。另发现PAN刺激后CD2AP的表达下降，Akt磷酸化率下降，抑制了PI3K/Akt信号通路致足细胞凋亡率显著升高[9]。又有研究发现PI3K/Akt信号传导通路下游存在多种转录因子而抑制凋亡基因的表达(FKHRLl)和增强抗凋亡基因的表达(NF-κB和Bcl-2)以及直接磷酸化促凋亡蛋白Bad、caspase-9使其失活从而中断下游信号[13]。

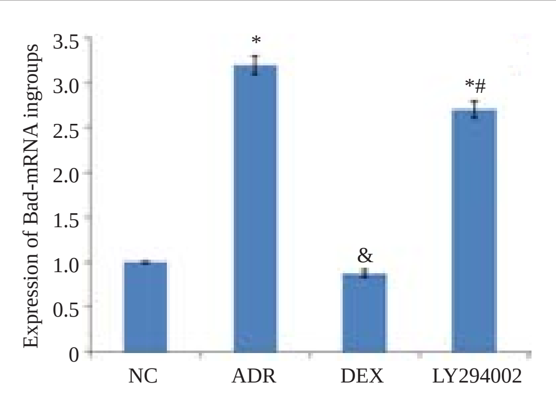



图2 各组大鼠肾组织Bad-mRNA的表达变化

Fig.2 Expression of Bad mRNA in rat kidney tissues detected by qRT-PCR. **P*<0.05 *vs* NC group; &*P*>0.05 *vs* NC group; #*P*>0.05 *vs* DEX group.

其中凋亡蛋白Bad (bcl-xl/bcl-2 associated death promoter)是PI3K/Akt信号通路的主要下游作用靶蛋白,Bad蛋白在外周及中枢神经元、淋巴细胞、骨髓造血细胞、生殖细胞及许多上皮细胞中均有表达并参与细胞凋亡机制[14-15]。生理状态下Bad蛋白以磷酸化状态存在,稳定发挥抗凋亡效应,而去磷酸化的游离Bad蛋白通过易位和一系列细胞活动促进细胞凋亡发生[16]。本实验中,观察到ADR组大鼠p-AKT/AkT的比值降低,Bad-mRNA、Bad蛋白的表达水平均升高;24 h尿蛋白总量明增加,尿蛋白总量的结果与蒋罗等[17]结果相似,我们认为p-AKT降低,是ADR抑制了PI3K/Akt信号通路的磷酸化,下游表达产物Bad-mRNA、Bad蛋白表达升高,推测其促进了肾小球的足细胞凋亡,产生尿蛋白。同时也显示本实验ADR大鼠肾病造模是成功的。

肾上腺皮质激素作为临床使用的一线治疗药物,对减轻肾病蛋白尿已得到临床认可但其作用机制尚不明晰,以往认为主要通过抗炎和免疫调节发挥作用,有研究表明足细胞存在糖皮质激素的功能受体[18], DEX可直接作用于足细胞,稳定足细胞分子CD2AP的表达和分布,使CD2AP与PI3K调节亚基p85相互作用,激活PI3K/Akt信号通路,升高GSK3p磷酸化水平,降低GSK3B活性,下调下游靶蛋白Bad-mRNA和Bad的表达,修复受损足细胞,起到抗足细胞凋亡的作用[19-20]。本研究在DEX组,p-AKT/AkT增加,Bad-mRNA及Bad蛋白表达水平下降,与上述的研究相吻合;在此实验中,发现第1、2周尿蛋白与NC组比对明显减少,可表明DEX在活体ADR大鼠中有可能通过PI3K/Akt信号通路减少ADR肾病模型的尿蛋白。另一结果显示,本组的尿蛋白在第4周明显增加,与陈小英等[21]的结果略有差异,此结果我们认为DEX对ADR大鼠肾病模型只能缓解而非“治愈”。

有报道LY294002是PI3K/Akt信号通路特异性阻断剂[22],LY294002在上游非特异性阻断PI3K/Akt信号通路,导致Akt磷酸化水平降低,细胞周期阻滞、凋亡增加[23];本实验的LY294002组结果显示与ADR组相似,p-AKT/AkT下降、Bad-mRNA表达水平增加,下游产物Bad蛋白表达升高,尿蛋白增加。我们认为,因为LY294002阻断了PI3K/Akt信号通路,使DEX失去PI3K/Akt信号通路激活作用,由此可见,PI3K/Akt信号通路是DEX减少尿蛋白的信号传导机制之一。

综上所述,本研究各组大鼠的PI3K/Akt信号传导通路下游蛋白的表达和尿蛋白的变化说明,DEX通过激活PI3K/Akt信号通路,下调其下游分子Bad-mRNA、Bad的表达,减少阿霉素肾病大鼠的尿蛋白,LY294002可抑制该信号通路从而阻断DEX减少尿蛋白的作用,从而表明PI3K/Akt信号通路是DEX减少尿蛋白的信号传导机制之一。结合以往的研究,该通路有可能成为保护足细胞,治疗蛋白尿的理想治疗靶点之一。

**参考文献:**


[1] Lowenberg M, Verhaar AP, Van Den Brink GR. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression[J]. Trends Mol Med, 2007, 13(4): 158-63.

[2] 朱吉莉, 马特安, 陈星华, 等. 高糖通过PI3K-AKT-mTOR信号通路增加足细胞自噬[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(7): 515-9.

[3] Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer[J]. Front Oncol, 2014, 4(4): 64.

[4] 刘金坤, 郝亚娟, 黄嘉维, 等. 硫利达嗪诱导SW480细胞凋亡的机制[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 511-5.

[5] 兰凤鸣, 岳 晓, 韩 磊, 等. PI3K/AKT信号通过介导β-catenin通路的活性影响胶质瘤细胞的生长[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(3): 275-8.

[6] 周文祥, 杨永丽, 杨 晓, 等. PI3K/Akt/GSK3β信号通路在肾小管上皮细胞缺血再灌注损伤中的调控作用及重组人红细胞生成素预保护效应[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2010, 39(3): 314-20.

[7] Xavier S, Niranjan T, Krick S, et al. TbetaRI independently activates Smad- and CD2AP-dependent pathways in podocytes[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(10): 2127-37.

[8] Wada T, Pippin JW, Marshall CB, et al. Dexamethasone prevents podocyte apoptosis induced by puromycin aminonucleoside: role of p53 and Bcl-2-related family proteins[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(9): 2615-25.

[9] 吴汪丽, 于 力, 张 瑶, 等. Bad蛋白在地塞米松抑制嘌呤霉素诱导足细胞凋亡中的表达及意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26(11): 856-8.

[10] Hixon ML, Paccagnella L, Millham R, et al. Development of inhibitors of the IGF-IR/PI3K/Akt/Mtor pathway[J]. Rev Recent Clin Trials, 2010, 5(3): 189-208.

[11] 张 颖, 胡舜英, 尹 彤, 等. 利拉鲁肽通过PI3K/Akt和MAPK/ERK通路促进心肌微血管内皮细胞的增殖和迁移[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(9): 1221-6.

[12] Woroniecki RP, Schiffer M, Shaw AS, et al. Glomerular expression of transforming growth factor-beta(TGF-beta)isoforms inmice lackingCD2-associated protein[J]. Pediatric Nephrol, 2006, 21(3): 333-8.

[13] Kong DX, Yamori T. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors: promising drug candidates for cancer therapy[J]. Cancer Sci, 2008, 99(9): 1734-40.
[14] 徐小红, 谭建新, 冯华俊, 等. 慢性缺氧致大鼠右心室心肌细胞凋亡及其机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(1): 64-8.
[15] Yu B, Sun X, Shen HY, et al. Expression of the apoptosis-related genes BCL-2 and BAD in human breast carcinoma and their associated relationship with chemosensitivity [J]. J Exp Clinic Cancer Res, 2010, 29(1): 1-7.
[16] 何家璇, 薛荣亮, 吕建瑞, 等. 全脑缺血再灌注后Bad蛋白的表达与细胞凋亡的关系及ERK信号转导途径对其的影响[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(9): 853-7.
[17] 蒋 罗, 于 力, 于生友, 等. 自噬与阿霉素大鼠肾组织损伤的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(5): 372-9.
[18] Löwenberg M, Verhaar AP. Van den brink GR, et al. glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for t-cell immunosuppression [J]. Trends Mol Med, 2007, 13(4): 158-63.
[19] 王辉阳, 于 力, 于生友, 等. 地塞米松对肾小球足细胞瞬时受体电位阳离子通道蛋白6表达和分布的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(5): 377-83.
[20] 邹敏书, 余 健, 聂国明, 等. 地塞米松抑制肾小球上皮间质转化[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(12): 77-80.
[21] 陈小英, 王菊霞, 郑 京, 等. 泼尼松对阿霉素肾病大鼠肾组织FAK/Pyk2表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(8): 1149-53.
[22] Wen PY, Lee EQ, Reardon DA, et al. Current clinical devel-opment of PI3K pathway inhibitors in glioblastoma[J]. Neuro Oncol, 2012, 14(7): 819-29.
[23] Wang XJ, Feng CW, Li M, et al. Adam 17 mediates hypoxia-induced drug resistance in hepatoceellular carcinoma cell through activation of EGFR/PI3K/Akt pathway[J]. Molecul Cellul Bioch, 2013, 380(1/2): 57-66.

（编辑:孙昌朋）

（上接1717页）

in adults with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 763-86.
[10] 张 楠, 李一鑫, 陶 林, 等. 胃癌患者IL-11和Survivin高表达的临床病理学意义及其在癌进展和生存预后中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 35(3): 373-80.
[11] Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis[J]. Br Med J, 1964, 1(5375): 89-92.
[12] 钟英强, 朱兆华, 幸连春. 活动期溃疡性结肠炎活检黏膜的组织学分级与临床分级和内镜分级的关系[J]. 中华消化内镜杂志, 2003, 20(4): 249.
[13] Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps[J]. Science, 2003, 300(5625): 1527-8.
[14] Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4+lamina propria(LP)lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5[J]. J Immunol, 1996, 157(3): 1261-70.
[15] Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties[J]. Immunity, 2006, 24(6): 677-88.
[16] Kinugasa T, Sakaguchi T, Gu XB, et al. Claudins regulate the intestinal barrier in response to immune mediators [J]. Gastroenterology, 2000, 118(6): 1001-11.
[17] Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg BA, et al. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(9): 1634-40.
[18] 张陈霏, 赵光耀, 虞竹雯, 等. 炎症性肠病患者外周血白细胞介素-22、基质金属蛋白酶-9、巨噬细胞移动抑制因子表达及其临床意义[J]. 胃肠病学, 2015(7): 389-93.
[19] 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州) [J]. 胃肠病学, 2012, 12: 763-81.
[20] Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, et al. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(6): 1006-10.

（编辑:孙昌朋）